

課題番号 : 27指2101

研究課題名 : 日本におけるデング熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

主任研究者名 : 大曲 貴夫

キーワード : デング熱、ワクチン、医師主導治験

研究成果 :

デング熱は世界的な問題である。近年では人口の増加、都市化、グローバリゼーション、気候の変化等の影響により世界的にその患者数が急速に増加しつつあり、ワクチンや防蚊対策を含めた予防策の充実が必要である。日本からの海外渡航者は 2015 年には年間 1800 万人を越え、蔓延国への渡航者数は増加しており多くの邦人がデング熱罹患のリスクに晒されている。更に日本では 2014 年に東京で約 80 年ぶりにデング熱が流行した。東京オリンピックを控え、国もデング熱・チクングニア熱対策としての蚊媒介感染症予防指針を策定中であり、デング熱対策としてのデング熱ワクチンの開発が急務である。

本研究は日本国内でのデング熱開発に資するため、その開発の一部を担う医師主導治験を行う事を企図した。初年度はデングワクチンの開発状況について調査を行った。現在海外ではサノフィパスツール社のワクチンがラテンアメリカ・東南アジアなどの蔓延国で第 III 層試験を終えた。これによりブラジルではいち早く 2015 年 12 月に小児を対象として同ワクチンを認可した。このほかにも重症化リスクの高い小児を対象として承認する国が出てきており、今度国家の公的なワクチンプログラムに組み入れられ大規模な接種が典型されていく予定である。また日本の武田医薬品が開発中のものも含め、複数のワクチンが開発途中である。また日本国内での将来の開発の可能性を探るため、既にグローバルでワクチン開発を行っているサノフィパスツール日本法人、武田薬品工業株式会社、そしてタイのマヒドン大学との提携のもとにデングワクチンの開発に着手している化学及血清療法研究所等から情報収集を行った。この結果現状では世界では流行国を中心にその疾患負荷を直接の減少のためにデングワクチンの開発が行われ、当該国で小児された後に行政としてのワクチンプログラムにつながる形で事業が進められている一方で、成人に対するトラベルクリニックとしての開発については今後検討されていく状況であることがわかった。

日本はデング熱の流行国ではない。よって日本で開発を行う場合には成人の海外渡航者を対象としたトラベラーズワクチンとしての開発が行われるものと考えられる。しかし現状では世界でもトラベラーズワクチンとしてのデングワクチンの開発はまだ検討段階でしかない。このような状況であるため日本でのデングワクチンの開発はまだ進んでいない。よって医師主導治験を行って開発に関与することは初年度は不可能であった。しかデング熱・ジカウイルス感染症等の蚊媒介感染症については日本でも国際的に脅威となる感染症の一つとして重点項目に掲げられ、今後対策としてのワクチン開発が急速に進む可能性は十分にある。本研究では情報収集および情勢分析を行いながら国立国際医療研究センターで医師主導治験を行って開発に関わることが出来るよう、引き続き検討を続けていきたい。

Project Number: 27 shitei 2101

Project Title: Investigator-initiated clinical trial on the safety and efficacy of dengue virus vaccination in Japan

Lead Researcher: Norio Ohmagari

Key words: Dengue fever, vaccine, investigator-initiated clinical trial

Research Results:

Dengue fever is a global issue. With the number of patients rapidly increasing worldwide because of the growing population, progressing urbanization and globalization and the changing climate, the enhancement of vaccinations or mosquito-repellent measures and other preventive measures is necessary. Meanwhile, the number of Japanese who traveled abroad in 2015 exceeded 18 million, and the number of those who travel to dengue-prevalent countries is increasing every year; more and more Japanese are exposed to the risk of catching dengue fever. In fact, even in Japan, dengue fever broke out in Tokyo in 2014 for the first time in about 80 years, prompting the government to prepare guidelines for preventing dengue fever, chikungunya fever and other mosquito-borne infections so that certain measures will be in place by the 2020 Olympics in Tokyo. The most urgent measure, however, will be the development of a dengue fever vaccine.

In order to contribute to the development of a dengue fever vaccine in Japan, our project team planned to conduct an investigator-initiated clinical trial, and in the first year of the project, we conducted research on the current development of dengue vaccines, with the following results: outside Japan, Sanofi Pasteur completed the phase III clinical trial of a vaccine in dengue-prevalent countries in Latin America and Southeast Asia. Following this completion, Brazil approved the vaccine, for use in children, in December 2015, earlier than any other country. Other countries followed suit, approving the vaccine for children at higher risk of suffering the severe form of the infection. In those countries, the vaccine will be introduced into public vaccination programs toward a large-scale, standard implementation of the vaccination. Besides the vaccine of Sanofi Pasteur, several other vaccines are under development, including one being developed by Takeda Pharmaceutical. We sought information from companies, such as Sanofi Pasteur Japan which has already started global development of a dengue vaccine, Takeda Pharmaceutical, and Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute (Kaketsuken) which launched development of a dengue vaccine with the and Mahidol University in Thailand, to explore the prospect of future development in Japan, learning that the development of dengue vaccines is mainly in the countries where the infection is epidemic in order to decrease the disease burden of the population, that such vaccines, when approved, will be incorporated into the countries' vaccination programs, and that there are few dengue vaccines that are being developed for adults who travel abroad.

Japan is not a dengue-epidemic country. Therefore, if another dengue vaccine is developed in Japan, it will be developed as a traveler's vaccine targeting adults who travel abroad. The development of a dengue vaccine as a traveler's vaccine, however, is still merely in the deliberation stage even outside Japan, and more so inside Japan. We were thus not able to conduct an investigator-initiated clinical trial for a dengue vaccine during the first year of this project. As mentioned earlier, however, prevention of globally-spreading mosquito-borne infectious diseases, including dengue fever and the zika virus, is considered an important issue in Japan, and hence there is still a high possibility that the development of a dengue vaccination will increase pace. We are therefore going to keep collecting and analyzing information so that we can conduct an investigator-initiated clinical trial at the National Center for Global Health and Medicine and thus get involved in the development of a dengue vaccine.

日本におけるデング熱ウィルスワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験

背景

- ① 日本からの海外渡航者は年間1800万人越え→ 熱帯国への渡航者数が多い
- ② 日本では2014年に東京で約80年ぶりにデング熱流行→ 東京オリンピックを控え、デング熱対策は最重要課題
- ③ 厚生労働省は蚊媒介感染症予防指針を策定中

→ **国内でのデング熱ワクチン開発が急務**

ワクチンの開発状況

- ① 海外
 - ・ 蔓延国で第III層試験終了し近々承認。小児が対象、既感染者で特に有効性高いことを証明。
- ② 日本を含めた先進国の開発状況
 - ・ トラベラーズワクチンおよび国内流行時の緊急対策としてニーズあり。成人が主な対象。

→ **非流行国での成人対象の治験が必要**

研究体制

- ・ DCCトラベルクリニックで施行
- ・ 臨床研究センターとの密な連携
- ・ 治験管理室との密な連携
- ・ CRCの確保
- ・ 開発業務受託機関への業務委託

デング熱ワクチンの安全性・有効性に関する医師主導治験をNCGMで施行

治験対象者の集積

- トラベルクリニック
- 企業・JICA・防衛省等との提携

成果の最大化

企業による国内での薬事承認申請に本治験結果を使用

① 海外渡航者をデング熱から守ることで本邦の国際化を後押し

② 国内流行時の緊急対策に用いる事で国家危機管理に貢献

③ NCGM主導の医師主導治験としての実績となり、臨床研究中核病院申請に貢献

デング熱ウィルスワクチンの開発状況

種類	スポンサー	名称	方法	Phase
生ワクチン	サノフィパスツール	CYD-TDV	黄熱ウィルス17Dを用いたデングウィルスとのキメラワクチン	Ⅲ、ブラジルなどで認可
	武田	TDV	DENV-2 とPDK-53を用いたデングウィルスキメラワクチン	Ⅱ、もうすぐⅢ
	NIH, Butantan 毒蛇研究所 (ブラジル), VaBiotech社 (ベトナム), Panacea Pharmaceuticals, Serum Institute of India (インド), メルク	TV003/TV005	直接変異を用いたDENV-2/4キメラワクチン	前臨床、Ⅱ、Ⅲ
蛋白サブユニット	メルク	V180	DENV 80%リコンビナントE蛋白+アジュバント	I
不活化全ウィルスワクチン	GSK, オズワルドクルズ財団、米国陸軍	DPIV	ホルマリン不活化ウィルス+アジュバント	前臨床、I
DNAワクチン	米国海軍	TVDV	プラスミドDNA+アジュバント	I
異種プライムブーストワクチン	米国陸軍	TDENV-LAV + TDENV-PIV	生ワクチンと不活化全ウィルスの混合	I